



Situación actual de las Enfermedades Raras en España



FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES

ciber | ER
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED
Enfermedades Raras

feder
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES Raras

Situación actual de las Enfermedades Raras en España

Pablo Lapunzina^{1,6}

Juan Bueren^{1,8,9}

Raquel Blanco³

Beatriz Gómez¹

Gloria González-Aseguinolaza⁴

Isabel Motero⁵

Julián Nevado^{1,6}

Carolina Pola²

Marcos Timón⁷

Daniel de Vicente⁵

Juan Carrión⁵

Emilio Bouza²

¹ CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España.

² Fundación Ramón Areces, Madrid, España.

³ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

⁴ CIMA, Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, IdisNA, Pamplona, España.

⁵ FEDER, Federación Española de Enfermedades Raras, Madrid, España.

⁶ INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

⁷ AEMPS, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, Madrid, España.

⁸ Unidad de Innovación Biomédica, CIEMAT, Madrid, España.

⁹ Instituto de Investigaciones sanitarias Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

© Fundación Ramón Areces

Resumen

Las enfermedades raras (EE. RR.) son aquellas que afectan a un número muy reducido de personas y se consideran como tales en Europa a las que afectan a menos de 5 de cada 10.000 habitantes. Hay más de 7.000 EE. RR. conocidas, de naturaleza y patogenia muy diversa, pero muchas de ellas tienen en común problemas como la dificultad y el retraso en el diagnóstico y, en muchos casos, la evidencia de alteraciones desde edades tempranas, incluso desde el nacimiento. Una alta proporción de las EE. RR. tienen origen genético, careciendo en su mayoría de un tratamiento curativo o de facilidades para acceder al mismo.

La Fundación Ramón Areces ha reunido a un grupo de expertos en el manejo clínico y la investigación en EE. RR., junto con representantes de asociaciones de pacientes y de la agencia reguladora, para responder a una serie de preguntas que se ha formulado el Consejo Científico sobre este tema, tratando de poner en perspectiva la situación española en el diagnóstico, tratamiento y cuidado de las EE. RR. El documento que sigue contiene respuestas a esas preguntas sobre la realidad numérica, la producción científica, la atención a los pacientes, así como los retos científicos y clínicos que afrontan las EE. RR. en España.

Palabras clave: Enfermedades raras, investigación, asociaciones de pacientes, medicamentos huérfanos.

Summary

Rare diseases (RDs) are those that affect a very small number of people and are considered as such in Europe when they affect less than 5 out of every 10,000 inhabitants. There are more than 7,000 known RDs, of very diverse nature and pathogenesis, but many of them have in common problems such as difficulty and delay in diagnosis and, in many cases, evidence of clinical manifestations from an early age, even from birth. A high proportion of the RDs are genetic in origin, most of them lack a curative treatment or present difficulties to access it.

The Ramon Areces Foundation has brought together a group of experts in the clinical management and research in RDs along with representatives of patient associations and regulators to answer a number of questions posed by the Scientific Council on this topic, to put into perspective the Spanish situation for the diagnosis, treatment and care of RDs. The document that follows provides responses to inquiries about the numerical data, scientific output, patient care, and the scientific and clinical challenges faced by RDs in Spain.

Keywords: Rare diseases, research, patient organisations, orphan drugs.

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Raras (EE. RR.) se definen por su frecuencia, y se consideran como tales aquellas enfermedades que afectan a menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes, según lo define la Unión Europea [1]. Existen alrededor de 7.000 EE. RR. conocidas, cuya naturaleza es muy diferente, pero con varios hechos comunes a muchas de ellas. Con frecuencia son de origen genético, tienen manifestaciones clínicas muy diversas, se diagnostican generalmente tarde y con periplos largos y tortuosos por los sistemas sanitarios. Suelen manifestarse desde el nacimiento y muchas de ellas asocian trastornos cognitivos importantes. No existen tratamientos curativos para muchas de las EE. RR. y los medicamentos aprobados para tratarlas (denominados medicamentos huérfanos) solo cubren el 5% de todas ellas [2] y cuando existen, el acceso a estos suele ser complicado debido a un coste elevado, a dificultades administrativas o a ambas cosas.

La Fundación Ramón Areces, con una acreditada preocupación histórica sobre este tema, ha formulado una serie de preguntas referentes a EE. RR., su diagnóstico y tratamiento y sobre la magnitud de la investigación científica que sobre ellas se lleva a cabo en España. Para ello, ha reunido a un grupo de expertos sobre EE. RR. en distintas materias tanto en lo concerniente a la ciencia básica y a la investigación preclínica y clínica. Por otro lado, ha tratado de conocer mejor los principales problemas que desde un punto de vista del paciente y de sus cuidadores plantean estas enfermedades en España y las carencias relacionadas con las mismas, vistas desde la perspectiva de las asociaciones de pacientes.

Las líneas que siguen contienen respuestas a las preguntas formuladas, tras ser discutidas por todo el grupo de trabajo, en la pretensión de dar una visión de la situación de las EE. RR. en España y de poder seguir la evolución de estas en el futuro.

PREGUNTAS

¿Qué entendemos por 'EE. RR.'? ¿Existe una única definición en todo el mundo?

Entendemos por EE. RR. a una serie de enfermedades crónicas y progresivas, algunas potencialmente mortales, que afectan a un bajo porcentaje de la población en comparación con otras enfermedades. Lamentablemente, no existe una definición universalmente aceptada de las EE. RR. [3, 4]. Richter y colaboradores [5] realizaron una búsqueda sistemática de las definiciones relacionadas

con las EE. RR. en organizaciones de 32 jurisdicciones internacionales. Identificaron 296 definiciones de 1.109 organizaciones en los que los términos “enfermedad(es) rara(s)” y “medicamento(s) huérfano(s)” fueron los más utilizados (38% y 27% de las definiciones, respectivamente). Descriptores cualitativos como “potencialmente mortal” se utilizaron con poca frecuencia. Siguiendo este trabajo podríamos aceptar como EE. RR. aquellas que afectan a menos de 5 cada 10.000 habitantes.

En el caso de China [6] se busca un umbral de prevalencia para definir las EE. RR. y la producción de medicamentos para ellas desde la perspectiva de la rentabilidad de la industria farmacéutica. Los autores proponen un enfoque ascendente basado en la búsqueda de un número mínimo de pacientes necesarios para que la industria obtenga “un beneficio razonable con un nuevo medicamento”. Esta perspectiva práctica no es aplicable en el mundo occidental.

En Estados Unidos y en Japón la definición de EE. RR. es distinta: En Estados Unidos se define como EE. RR. a aquellas enfermedades que afectan a menos de 200.000 personas en todo el territorio y en Japón a aquellas que afectan a menos de 50.000 pacientes (o aproximadamente 1 de cada 2.500 personas).

Como hemos mencionado anteriormente, la cifra en la Unión Europea es de menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes [1].

¿Cuántas EE. RR. existen? ¿Por qué se abordan cómo un colectivo homogéneo?

Solo en Europa se han identificado hasta 6.313 EE. RR. diferentes según datos de Orphanet [7]. Haciendo uso de las diferentes bases de datos mencionadas en este documento como fuentes de información, se han identificado las 50 EE. RR. más frecuentes en España (recuadro 1). La realidad probablemente supera las 7.000-10.000 EE. RR. diferentes en todo el mundo, o inclusive aún más de 10.000 según la granularidad con la que se consideren las enfermedades (NORD, base de datos de EE. RR. *Rare Diseases Database* (<https://rarediseases.org/rare-diseases/>)). A esta realidad se suma que las EE. RR. están caracterizadas por una amplia diversidad de síntomas que varían no sólo de enfermedad a enfermedad, sino también dentro de la misma patología. La misma condición puede tener manifestaciones clínicas muy diferentes de una persona a otra. Para muchos desórdenes, hay una gran diversidad de subtipos de la misma enfermedad. A esta heterogeneidad se une la falta de información generalizada sobre las EE. RR., por lo que es muy complejo identificar cuáles son las más o menos prevalentes.

1. Listado de las 50 EE. RR. más frecuentes en España.

Aunque no existe un listado único y definitivo de las EE. RR. más frecuentes, algunas son reconocidas con mayor frecuencia en España y Europa debido a su prevalencia relativa.

A continuación, se presentan algunas de las EE. RR. más frecuentemente reconocidas en España y Europa, aunque no en un orden estricto de frecuencia debido a la variabilidad en la prevalencia:

- | | |
|---|---|
| 1. Fibrosis quística. | 26. Síndrome de Cushing. |
| 2. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA). | 27. Síndrome de Angelman. |
| 3. Distrofia muscular de Duchenne. | 28. Enfermedad de Pompe. |
| 4. Síndrome de Marfan. | 29. Fenilcetonuria. |
| 5. Neurofibromatosis tipo 1. | 30. Mucopolisacaridosis tipo I (Síndrome de Hurler). |
| 6. Anemia de Fanconi. | 31. Mucopolisacaridosis tipo II (Síndrome de Hunter). |
| 7. Síndrome de Prader-Willi. | 32. Hiperplasia suprarrenal congénita. |
| 8. Síndrome de Rett. | 33. Hemofilia. |
| 9. Ataxia de Friedreich. | 34. Síndrome de Bloom. |
| 10. Enfermedad de Gaucher. | 35. Síndrome de Rubinstein-Taybi. |
| 11. Enfermedad de Huntington. | 36. Enfermedad de Tay-Sachs. |
| 12. Esclerodermia sistémica. | 37. Osteogénesis imperfecta. |
| 13. Síndrome de Sjögren. | 38. Síndrome de Bardet-Biedl. |
| 14. Lupus eritematoso sistémico. | 39. Síndrome de Alstrom. |
| 15. Acromegalia. | 40. Síndrome de Lesch-Nyhan. |
| 16. Porfiria aguda intermitente. | 41. Anemia de Diamond-Blackfan. |
| 17. Síndrome de Turner. | 42. Síndrome de Guillain-Barré. |
| 18. Síndrome de Noonan. | 43. Síndrome de DiGeorge. |
| 19. Síndrome de Williams. | 44. Síndrome de X frágil. |
| 20. Enfermedad de Fabry. | 45. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. |
| 21. Síndrome de Ehlers-Danlos. | 46. Síndrome de Li-Fraumeni. |
| 22. Enfermedad de Wilson. | 47. Atrofia muscular espinal (SMA). |
| 23. Esclerosis tuberosa. | 48. Hipercolesterolemia familiar. |
| 24. Histiocitosis de células de Langerhans. | 49. Adrenoleucodistrofia. |
| 25. Síndrome de Alport. | 50. Síndrome de Kabuki. |

Esta lista refleja algunas de las enfermedades raras más reconocidas y estudiadas en el ámbito europeo y español. Sin embargo, el orden de frecuencia puede variar dependiendo de la región y las poblaciones estudiadas.

Esta información ha sido generada con la herramienta de Inteligencia Artificial ChatGPT usando como fuentes de información las bases de datos del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), EURORDIS (Organización Europea para las Enfermedades Raras), y la base de datos de EE. RR. Orphanet. Orphanet es una referencia crucial para la identificación y clasificación de EE. RR. a nivel europeo.

Las EE. RR. están caracterizadas por una amplia diversidad de síntomas que varían no sólo de enfermedad a enfermedad, sino también dentro de la misma entidad. Para muchos desórdenes, hay una gran diversidad de subtipos de la misma entidad.

Pese a la heterogeneidad que caracteriza a las EE. RR., existen muchos retos y barreras comunes a la mayoría de ellas que resaltan la complejidad para gestionar

a los pacientes de EE. RR. desde una perspectiva clínica y social [8]:

- Suele faltar información y conocimiento científico sobre EE. RR. lo que dificulta el acceso a un diagnóstico precoz (cuya media en España supera los 6 años) y posteriormente el desarrollo y acceso a un tratamiento o terapias necesaria (sólo el 5% de estas enfermedades cuentan con medicamentos eficaces).

- Las EE. RR. causan un enorme impacto en el paciente y la familia, tanto en el plano emocional como económico e interrumpen el proyecto de vida tanto del paciente como de sus familias. Se calcula que las familias tienen que invertir más del 20% de sus ingresos en pagar medicamentos y terapias que frenen el avance de la enfermedad, además de ver reducidas sus oportunidades educativas y laborales.
- Las EE. RR. generan con frecuencia desigualdad en el acceso a los recursos de los sistemas de salud, tanto dentro como fuera de nuestro país. Un ejemplo evidente de ello son las EE. RR. incluidas en los programas de cribado neonatal que, en España, varían entre el mínimo de 11 a nivel nacional y hasta 40, según la Comunidad Autónoma a la que pertenece el paciente. A ello se une otra evidencia como los medicamentos huérfanos comercializados en España, que, a diciembre de 2023, sólo suponen un 52% de los autorizados en Europa [9].

Las EE. RR. se asocian a problemas para la inclusión en el ámbito educativo y laboral, cuando esto es posible. Existen datos que muestran que más del 40% de las personas con estas enfermedades se han sentido discriminadas en algún momento de su vida, tanto en su entorno social como educativo y laboral [10].

¿Por qué se ha puesto el foco en la ‘prevención’ de estas enfermedades? ¿Cuáles son los retos de futuro que plantean?

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevención no solamente es “prevenir la aparición de la enfermedad, sino también detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida” [11]. De esta forma, la prevención no consiste solamente en que la enfermedad no se manifieste; también en identificarla lo antes posible y actuar con celeridad para evitar que se agrave.

Son muchos los retos que el futuro de estas enfermedades plantea. Hoy en día, la aparición de casi la totalidad de las EE. RR. no se puede evitar, ni se puede curar la mayoría de ellas.

Sólo el 20% de las miles de EE. RR. conocidas están siendo investigadas en la actualidad. La investigación permite tener más información sobre su origen y evolución, haciendo posible el anticiparse a su aparición. Obviamente, la investigación puede también lograr tratamientos eficaces. Según datos del Banco Mundial de 2021, España invierte (entre capital público y privado) el 1,43% de su PIB en investigación y desarrollo. Esto

supone un 1,28% menos que la media mundial (2,71%), lo cual está por debajo de lo que invierten países vecinos como Portugal (1,68%), Francia (2,22%) o Suecia (3,42%) [12].

En segundo lugar, es imprescindible un diagnóstico precoz para poder evitar la progresión de las EE. RR. de la manera más eficiente posible. La mitad de las personas con EE. RR. han sufrido un retraso diagnóstico medio de 6 años en el acceso al mismo [8, 13]. Las personas y familias con EE. RR. comparten los retos que suponen la complejidad, cronicidad y limitaciones en la autonomía personal que conllevan la mayoría de las EE. RR., además del desconocimiento ante su pronóstico y evolución. Su baja prevalencia hace que el colectivo se enfrente a un gran impacto social y sanitario, en el que las familias se enfrentan a numerosas dificultades comunes:

- Falta de información y conocimiento científico, que dificulta el acceso a un diagnóstico precoz y posteriormente a un tratamiento o terapias necesarias.
- Impacto en la familia tanto a nivel emocional como económico.
- Desigualdad en el acceso a los recursos e inequidades de acceso al sistema de salud y social, como se expone más adelante.
- Y problemas para la inclusión en el ámbito educativo y laboral.

Estos retos se agudizan aún más en los casos donde no existe diagnóstico, donde se ha identificado que, una vez se consigue, experimentan una mejoría sustancial con relación a las personas sin demora diagnóstica en cuanto a la irritabilidad, la frustración, la dificultad para concentrarse en la vida cotidiana y el miedo. Otro de los aspectos claves es la necesidad de atención psicológica de los pacientes, donde se ha observado como las personas con retraso en el diagnóstico precisaron una mayor atención psicológica respecto a las personas diagnosticadas en el plazo de un año durante el proceso de búsqueda de diagnóstico. Existen métodos como “la prueba del talón” del cribado neonatal que permiten detectar precozmente EE. RR., diagnosticarlas y tratarlas antes de que aparezcan los síntomas. Además de este cribado, una mejora sustancial en el diagnóstico de EE. RR. requeriría implantar a nivel clínico la medicina genómica y de precisión. Esto se conseguiría de manera más eficiente si en España hubiese una especialidad de genética en todos los hospitales, tal como existe en el resto de Europa.

En tercer lugar, es preciso mejorar tanto el desarrollo de nuevas terapias como el acceso a los tratamientos existentes. Hoy en día sólo existen fármacos eficaces para

el 5% de las EE. RR. y el acceso a los mismos es desigual. Es necesario garantizar que los pacientes puedan ser tratados con los nuevos medicamentos y terapias avanzadas rápidamente desde su aprobación por las autoridades regulatorias, así como ampliar el alcance de otros tratamientos y terapias como la logopedia, fisioterapia o rehabilitación, las cuales han demostrado ser clave para evitar que la enfermedad se agrave.

Desde una perspectiva transversal, se necesita un plan de acción a nivel estatal y europeo que sirva como paraguas para las políticas públicas de EE. RR. Se ha conseguido una evaluación de la Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, pero es preciso dar un paso más y garantizar que se implante de forma homogénea en todas las Comunidades Autónomas, ya que actualmente sólo 7 cuentan con un plan específico de EE. RR. Es prioritario, además, que estos planes se doten de los presupuestos específicos necesarios que garanticen el desarrollo de todas sus acciones.

Desde un punto de vista social, se necesita revisar la implantación del nuevo baremo de discapacidad que hace un año que se está introduciendo en España y frente al cuál se precisan datos sobre su impacto y efectividad. Al mismo tiempo es necesario garantizar los cuidados paliativos a todas las familias en todos los territorios de España ante la gravedad y el impacto de las EE. RR. o la jubilación anticipada, flexibilizando las EE. RR. que pueden acogerse a esta prestación [14, 15].

¿Qué papel cumplen las asociaciones de pacientes en la lucha contra estas enfermedades? ¿Qué es FEDER y cómo trabaja?

Las asociaciones de pacientes con EE. RR. trabajan de manera conjunta, coordinada y colaborativa tanto en España como en Europa a través de plataformas como FEDER (Federación Española De Enfermedades Raras) o EURORDIS, respectivamente. Una de sus actividades es influir en el establecimiento de nuevos marcos normativos como la Estrategia Farmacéutica Europea, la Evaluación de Tecnologías Sanitarias, el Espacio Europeo de Datos Sanitarios, la Joint Action sobre ERNs (European Reference Networks), el nuevo Partenariado sobre investigación o el Plan de Acción Europeo en EE. RR.

Las asociaciones de pacientes actúan también como:

- *Proveedores de servicios*: proporcionando servicio de orientación, información y apoyo a pacientes y familiares, y facilitando el acceso a tratamientos y terapias. Las organizaciones de pacientes toman la iniciativa de impulsar estos servicios que incluyen también atención psicológica, fisioterapia, terapia ocupacional,

logopedia e incluso asesoría jurídica, que, a pesar de ser una necesidad, no suelen estar cubiertos por la administración.

- *Impulsores de la investigación*: ya que los pacientes contribuyen aportando financiación, se suman al diseño de proyectos, la identificación de las muestras, la participación directa en ensayos clínicos o las acciones de divulgación. Esto es fundamental para desarrollar nuevo conocimiento científico al respecto.
- *Transformadores de la sociedad*: ya que la sinergia con plataformas y organismos internacionales han permitido posicionar a las organizaciones de EE. RR. en la sociedad, pero también y cada vez más ante los órganos decisores, empezando a formar parte de comités y grupos de trabajo junto al resto de agentes decisores.

Este año la familia FEDER celebra su 25 aniversario, por lo que es un momento clave para hacer balance del pasado, presente y futuro de la federación. Este movimiento ha pasado de 7 a 418 organizaciones que forman parte de la federación en la actualidad y que, históricamente, trabajan desde tres ámbitos clave con el objetivo de mejorar el futuro de las EE. RR. (recuadro 2):

1. Desde la atención directa, impulsando servicios como el de Información y Orientación o Atención Psicológica. Sólo en 2023, se ha dado respuesta a 4.585 personas y a 9.037 consultas.
2. Desde el ámbito asociativo, una vez consolidados los recursos: ayudando a las asociaciones a fortalecerse y profesionalizarse para que de manera conjunta se consiga todo lo que es común a las EE. RR. pero que de forma individual puedan dar respuesta a las enfermedades que representan. Fruto de este compromiso, y sólo en 2023, se han proporcionado ayudas a más de 230 entidades y a más de 100.000 personas.
3. Se trabaja también de manera directa con la sociedad. Se ha pasado de realizar propuestas a formar también parte de las soluciones. Hace unos meses FEDER intervino por primera vez ante la Organización de las Naciones Unidas (ONU), ya que en FEDER se trabaja “de lo local a lo global”, conscientes del impacto e interrelación de las políticas públicas en EE. RR. En 2023 se logró además que la Resolución de la ONU de EE. RR. de 2021 reconociera también al colectivo de personas sin diagnóstico y ahora existe el reto de impulsar una nueva Resolución, esta vez de la OMS.

Desde este mismo punto de vista, destaca también la firme apuesta de FEDER por la investigación a través de su Fundación. Desde 2015 hasta ahora se han impulsado

2. Demandas propuestas para una mejor gestión de las EE. RR. y de la vida de los pacientes.

Pese a la heterogeneidad de las miles de EE. RR. conocidas –se han identificado 6.313 solo en Europa– existen retos comunes que unen a un gran número de pacientes y familias. Los esfuerzos tanto del movimiento asociativo, como el de FEDER, evidencian el papel tan activo que han tomado para llegar allá donde la administración no alcanza, siendo necesario contar con apoyos que garanticen la continuidad de sus proyectos y servicios, pero también su acción como impulsores de la investigación y transformadores de la sociedad.

Gracias a ello, hemos conseguido generar un marco cada vez más capaz de abordar las EE. RR.: hemos impulsado la revisión de la Estrategia de EE. RR. del Sistema Nacional de Salud en 2024, una década después de su actualización; formamos parte del Registro Estatal de Enfermedades Raras que ya recoge información de 24 grupos de EE. RR.; hemos sido testigo del crecimiento de la red de CSUR hasta alcanzar 334, de los cuales 110 participan en las ERNs o hemos visto consolidar el programa de cribado neonatal cubriendo 11 patologías a nivel estatal.

Estos son sólo algunos ejemplos de lo que ya hemos avanzado, pero no es suficiente. Es por tanto necesario continuar en las siguientes líneas de trabajo involucrando a los diferentes actores del sector público y privado:

1. *Impulsar la investigación* – actualmente se estima que sólo el 20% de las EE. RR. están siendo investigadas. Es necesario favorecer que se comparta y se difunda el conocimiento generado entre la comunidad investigadora y profesional, aterrizando en la práctica sanitaria y, en consecuencia, en los pacientes.
2. *Implementar medidas que garanticen el acceso en equidad a pruebas de diagnóstico* – implementando el código Orpha para trastornos raros sin diagnóstico determinado, garantizando la homogenización y ampliación de las pruebas disponibles - cribado neonatal o genéticas, por ejemplo-, reconociendo la especialidad de genética o potenciando rutas asistenciales definidas.
3. *Garantizar el acceso a los medicamentos y terapias* – tratamientos necesarios cuya evidencia, eficacia y seguridad estén demostrados en condiciones de tiempo y equidad, de forma que puedan impactar de forma temprana en el avance de la enfermedad. En 2024 se calcula que sólo el 5% de las EE. RR. cuentan con tratamiento; a ello se une que no todos son accesibles. Sin ir más lejos, de los 147 medicamentos huérfanos autorizados en Europa sólo 85 están comercializados en España en 2024.
4. *Dar soporte y continuidad* – a la acción del movimiento asociativo que actúa como proveedor de servicios a los pacientes allá donde la administración no llega, impulsando programas de rehabilitación y terapias especializados.
5. *Unificar todas estas acciones bajo el paraguas de la Estrategia de EE. RR. del Sistema Nacional de Salud* – su implementación a nivel autonómico, y el compromiso de nuestro país en el impulso de un Plan de Acción Europeo Integral y de una futura Resolución de la OMS en la materia.

7 convocatorias de ayudas dotadas con 523.000 euros. En 2024, la Fundación FEDER lanzará una convocatoria de 500.000 euros lo que significa que, en sólo un año, dará prácticamente las mismas ayudas que en las 7 convocatorias anteriores.

¿Qué es el CIBERER, qué misión cumple en la investigación de EE. RR. y cuál ha sido su trayectoria hasta el presente?

El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) es una institución española dedicada a la investigación de EE. RR. Fundado en 2006, el CIBERER forma parte del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), una entidad pública que coordina y financia la investigación biomédica en España. El objetivo principal del CIBERER es fomentar la investigación

colaborativa entre diversos grupos científicos y clínicos, para entender mejor las EE. RR. y desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención.

La misión del CIBERER es abordar el desafío de las EE. RR. mediante un enfoque multidisciplinario que incluye investigación básica, clínica y traslacional. Esto implica no solo identificar los genes y mecanismos biológicos involucrados en estas enfermedades, sino también desarrollar herramientas diagnósticas y terapias innovadoras. Además, el CIBERER trabaja en estrecha colaboración con asociaciones de pacientes, con el fin de asegurar que las investigaciones y avances científicos se traduzcan en beneficios concretos para los afectados. También se esfuerza por aumentar la concienciación pública y la formación de profesionales de la salud en el ámbito de las EE. RR.

Desde su creación, el CIBERER ha avanzado significativamente en la investigación de EE. RR. Ha establecido una red de grupos de investigación distribuidos por toda España, que han producido importantes descubrimientos en genética y biomedicina. Además, el CIBERER ha jugado un papel crucial en la creación de registros y biobancos de pacientes, que son esenciales para la investigación continua y el desarrollo de tratamientos. A lo largo de los años, ha recibido varios reconocimientos y ha aumentado su presencia en consorcios internacionales, consolidando su papel como líder en la investigación de EE. RR. a nivel global [16].

¿Cuáles son los avances más notorios en el diagnóstico de laboratorio en EE. RR. que se han producido en los últimos 4 años?

En los últimos años hemos asistido a importantes avances en las herramientas diagnósticas de las EE. RR. [17, 18]. Los nuevos desarrollos de técnicas como la secuenciación masiva de próxima generación (NGS por sus siglas en inglés) para el estudio del genoma humano han supuesto una auténtica revolución en el proceso diagnóstico de las EE. RR. [17]. A nivel clínico, el estudio del exoma completo (parte del ADN que codifica proteínas) se ha ido generalizando, lo cual supone acortar sustancialmente el tiempo para llegar al diagnóstico de los pacientes, evitar pruebas complementarias costosas y molestas, así como disponer de terapias dirigidas (medicina personalizada) en algunos casos. Una mayor eficiencia de estas nuevas tecnologías ha permitido secuenciar el exoma de un paciente en un tiempo y coste razonables. Esto ha facilitado su incorporación en la práctica clínica de un gran número de hospitales como una potente herramienta diagnóstica, a pesar de sus limitaciones y el requisito de contar con profesionales adecuadamente cualificados para la interpretación de los resultados, tanto a nivel clínico como de laboratorio [18]. En el ámbito de la investigación el NGS se emplea para el estudio del genoma completo, publicándose a diario una gran cantidad de información sobre nuevos genes asociados a enfermedades, haciendo que resulte prácticamente imposible para el médico asistencial estar al tanto de todas las novedades. Recientemente ha sido valorada la aportación al diagnóstico de EE. RR. que aportaría la secuenciación sistemática del genoma completo [19, 20].

Esto ha generado una demanda por parte de un mayor número de centros de referencia en EE. RR. y/o una necesidad de dotar con más recursos la cada vez más exigente labor asistencial de los distintos profesionales

sanitarios implicados en la atención de pacientes con estas enfermedades.

Actualmente se está implantado en algunos lugares del mundo el uso de la secuenciación del genoma urgente en el caso de niños críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos sin un diagnóstico claro. En el caso de países como Australia, este plan se ha implementado en la clínica con resultados sorprendentes, facilitándose el proceso diagnóstico-terapéutico en un elevado porcentaje de casos [17]. También se han identificado nuevos biomarcadores en sangre y otros fluidos corporales, que pueden indicar la presencia de EE. RR. y permitir la monitorización de la respuesta al tratamiento cuando este es posible [21]. Algunos de estos marcadores llevan disponibles más de cinco años, mientras que otros han sido identificados recientemente, como es el caso de algunos metabolitos empleados en el diagnóstico de errores congénitos del metabolismo de los neurotransmisores (enfermedades graves, con tratamientos disponibles hoy en día en algunos casos y debut en su mayoría en niños).

¿Qué pueden aportar los nuevos métodos de diagnóstico por la imagen en este campo?

Las pruebas de imagen resultan básicas en el diagnóstico de gran parte de las EE. RR. Entre las diferentes modalidades, la resonancia magnética (RM) podría ser considerada la más relevante. Desde su desarrollo en los años 70, la técnica y uso de la RM han ido mejorando exponencialmente.

Desde hace unos años disponemos para uso en clínica de RM craneales de muy alta resolución (3 Teslas) cuyo uso se dirige sobre todo al estudio de patologías en las que existe un trastorno en la migración neuronal que tiene como consecuencia anomalías en la formación de la corteza cerebral, con el consecuente desarrollo de epilepsia y/o retrasos en el neurodesarrollo infantil [22]. Estas anomalías del córtex cerebral, cuando son pequeñas pueden pasar desapercibidas en las RM cerebrales de resolución “convencional”, privándose en éste caso al paciente de un diagnóstico más completo (no es lo mismo tener una epilepsia secundaria a un trastorno de migración neuronal que con un SNC estructuralmente íntegro, ya que el abordaje del caso va a ser diferente) e incluso de la oportunidad de valorar si pudiera ser candidato a un tratamiento que en ocasiones resulta eficaz, como puede ser la cirugía en la epilepsia.

Además de mejorar en aspectos de resolución, otros avances de las técnicas de imagen son:

1. El desarrollo de nuevas secuencias de RM permite al radiólogo identificar distintos tipos de anomalías que pasaban inadvertidas en las resonancias que se hacían hace una década [23]. Hoy en día se pueden identificar restos de sangrados antiguos (además de los actuales), edema, material purulento, trastornos en la mielinización, depósito de sustancias tóxicas, entre otros. Estas nuevas secuencias de RM permiten ir más allá de las alteraciones puramente estructurales que pueda presentar un paciente. En función de la sospecha clínica se emplearán distintos protocolos de imagen para emplear la secuencia más apropiada en cada caso, donde es necesario un correcto enfoque clínico basado en la anamnesis y exploración del paciente.
 2. Las nuevas aplicaciones de la tractografía, permiten crear mapas de sustancia blanca y conexiones neuronales que resultan de utilidad en estudios preoperatorios. A nivel preclínico, aunque también se ha conseguido implantar en algunos centros en patologías concretas, se dispone de RM funcional que ofrece una imagen dinámica del funcionamiento cerebral [24].
 3. Hemos asistido a importantes avances y mejoras en técnicas de medicina nuclear como en el PET-TC/PET-RM. El PET (tomografía por emisión de positrones) proporciona una imagen que traduce aspectos del metabolismo del organismo y se asocia habitualmente al TC (tomografía computerizada) que ofrece una imagen anatómica superpuesta, aspectos claves en el proceso diagnóstico oncológico y de otras EE. RR.
- Finalmente merece la pena destacar el papel de la inteligencia artificial (IA) (recuadro 3) aplicada a la

3. La inteligencia artificial en el diagnóstico futuro de EE. RR.

La inteligencia artificial (IA) se posiciona como una herramienta muy prometedora en el campo de la medicina para la automatización en la resolución de problemas, mejorar la capacidad de tomar decisiones y caracterizar de forma más precisa los estados de salud y enfermedad, incluyendo las EE. RR. [18].

Para poder implementar su uso en clínica se han establecido diferentes niveles de actuación [31] [32]:

1. *Análisis de datos y reconocimiento de patrones*: las técnicas de IA, como el aprendizaje automático y el aprendizaje profundo o deep learning, pueden analizar grandes conjuntos de datos de información clínica y genética para identificar patrones y asociaciones que pueden ser indicativos de EE. RR.
2. *Sistemas de apoyo al diagnóstico*: los sistemas basados en IA pueden ayudar a los profesionales sanitarios en el diagnóstico diferencial de las EE. RR. Estos sistemas pueden analizar los síntomas del paciente, el historial médico y los resultados de las pruebas para generar una lista de los posibles diagnósticos más probables.
3. *Análisis genómico*: los algoritmos de IA pueden analizar una cantidad enorme de datos como son los obtenidos mediante secuenciación genética para identificar variantes asociadas a enfermedades genéticas raras.
4. *Apoyo a la toma de decisiones clínicas*: la IA puede proporcionar apoyo a la toma de decisiones por parte de los médicos mediante la integración de los datos de los pacientes con las directrices clínicas, la literatura médica y el conocimiento experto para ayudar en el razonamiento diagnóstico y la planificación del tratamiento de las EE. RR.
5. *Análisis de imágenes*: los algoritmos de IA pueden analizar imágenes médicas, como resonancias magnéticas, radiografías y muestras de histopatología, para detectar anomalías sutiles que pueden ser indicativas de EE. RR. Esto incluye el uso de técnicas de visión por ordenador para identificar patrones específicos o biomarcadores asociados con ciertas afecciones.
6. *Telemedicina y diagnóstico remoto*: las plataformas de telemedicina impulsadas por IA pueden permitir consultas y diagnósticos remotos para pacientes con EE. RR., particularmente aquellos en áreas desatendidas o remotas.
7. *Reposicionamiento de fármacos y desarrollo de terapias*: la IA puede acelerar el descubrimiento y el desarrollo de fármacos para EE. RR. mediante el análisis de vías moleculares, la identificación de posibles dianas farmacológicas y la predicción de la eficacia de los fármacos existentes para su uso no indicado en la etiqueta o la reutilización de fármacos.

En general, la IA puede revolucionar el diagnóstico y la gestión de las EE. RR. al aprovechar los aspectos anteriormente mencionados para mejorar la precisión del diagnóstico (Instituto Roche), acelerar el desarrollo del tratamiento y clasificación de las enfermedades, pero también para la mejora de los procesos y de la seguridad y calidad de vida del paciente, siempre bajo la supervisión de los profesionales sanitarios [33-35].

resonancia magnética, que ha permitido acelerar los tiempos de adquisición y mejorar la señal /disminuir ruido de las imágenes, optimizando su calidad. También los nuevos programas de IA resultan ya en algunos casos y resultarán en un futuro próximo de gran utilidad para la interpretación de los resultados de las pruebas de imagen [24].

¿Qué papel juega y puede jugar la biología molecular en estas enfermedades?

A lo largo de las últimas 4 décadas se han realizado numerosas aportaciones desde la biología molecular para el diagnóstico y manejo de las EE. RR. De hecho, ya desde la década de los 70 del siglo pasado y el establecimiento de la tecnología del ADN recombinante por el Dr. Paul Berg, la secuenciación del primer ADN viral por el Dr. Sanger o la descripción de la técnica de la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) por el Dr. Mullis, junto al hecho de la finalización de la secuenciación del genoma humano en 2003 o las técnicas de edición génica (CRISPR) en 2012, o más recientemente el desarrollo de la primera vacuna basada en ARN mensajero (2020), la percepción de muchas de las enfermedades que tienen una base genética ha experimentado una gran revolución. Durante los últimos años la amplificación de un fragmento concreto mediante PCR y su secuenciación mediante el método Sanger en los secuenciadores automáticos ha sido la técnica “gold standard” para muchos de los diagnósticos en las EE. RR.; unas técnicas que actualmente vemos también de la mano con la secuenciación masiva (o NGS por sus siglas en inglés) que permite secuenciación de genomas completos. Actualmente, y a nivel del diagnóstico de las diferentes enfermedades genéticas, incluyendo las EE. RR., la utilización de técnicas genómicas avanzadas (microrrays, y la secuenciación masiva mediante paneles, exomas y genomas) están permitiendo diagnosticar, y monitorizar muchas de estas enfermedades [17].

En los próximos años, la secuenciación de genomas en la rutina clínica, o posiblemente desde el momento del nacimiento, va a permitir tener un diagnóstico más temprano y completo de muchas de las EE. RR. No hay duda de que la integración de otras ciencias ómicas (al margen de la genómica), en la que la biología molecular juega un papel central, como la transcriptómica, hará establecer de una manera más holística la visión en muchas de las EE. RR.

Un papel revelador tendrá también en un futuro cercano y relacionado con las terapias génicas, muchas de las aproximaciones de la biología molecular, como los minigenes asociados a la tecnología CRISPR. De hecho, hay

ya algunas compañías promoviendo ensayos clínicos para intentar abordar algunos de los problemas moleculares –base de algunas EE. RR.– como el Síndrome de Phelan Mc Dermid, que, en lugar de reparar un daño en un gen concreto en uno de los alelos, pretende mediante el uso de minigenes, dotar y posicionar una copia adicional intacta del gen dañado.

En resumen, la biología molecular en un futuro próximo se centrará en los siguientes aspectos:

1. Identificación de bases genéticas de muchas EE. RR.
2. Identificación de biomarcadores diagnósticos asociados a EE. RR.
3. Elucidación de los mecanismos subyacentes.
4. Desarrollo de medicina de precisión, generando terapias dirigidas identificando posibles dianas farmacológicas, o diseñando intervenciones terapéuticas.
5. Implementación de tecnologías de edición genética, proporcionando un enfoque curativo para algunas EE. RR.
6. Reutilización de fármacos para el tratamiento de EE. RR.

¿Cuál es el lugar de la metagenómica en el momento actual en el diagnóstico de las EE. RR.?

La metagenómica –también conocida como genómica ambiental, ecogenómica o genómica de la comunidad– se utiliza generalmente cuando estamos estudiando las comunidades microbianas en el que no se pueden separar un microorganismo de otro. Se considera un campo de estudio dentro de la microbiología que implica el análisis de material genético recuperado directamente de muestras ambientales. En lugar de centrarse en organismos individuales cultivados en un laboratorio, la metagenómica permite a los investigadores estudiar el material genético colectivo (ADN o ARN) de comunidades microbianas enteras en sus hábitats naturales, como el suelo, el agua o por ejemplo, la microbiota intestinal humana. En cierto sentido y de una manera holística, nos va a permitir estudiar el conjunto de microorganismo de una muestra “ambiental” para proporcionar información de la diversidad ecológica de un ambiente determinado. Por ello, se puede separar de la microbiómica, centrada en estudio del material genético de los microorganismos en un nicho específico, como el tracto gastrointestinal, la cavidad bucal o la piel.

Este enfoque de la metagenómica proporciona información sobre la diversidad, la función y las interacciones de los microorganismos dentro de estas comunidades, incluso aquellos que son difíciles o imposibles

de cultivar con métodos tradicionales. Las técnicas metagenómicas implican la extracción de ADN, la secuenciación y el análisis bioinformático para caracterizar la diversidad genética y el potencial funcional de las comunidades microbianas [25]. Tiene una amplia gama de aplicaciones en diferentes campos, como la ciencia medioambiental, la agricultura, la biotecnología y por supuesto la salud humana. De hecho, la metagenómica desempeña un papel crucial en el estudio de las distintas y muy complejas comunidades microbianas que habitan en nuestro cuerpo, conocidas como microbioma humano, ayudando a comprender la relación entre este y la salud [26].

Los microorganismos desempeñan un papel importante en nuestra salud. Billones de estos a nivel intestinal, crean redes moleculares con impacto en todo el cuerpo, incluidos los efectos en la digestibilidad de nutrientes, la salud intestinal, la salud cerebral, la función inmunitaria y la longevidad. Por lo que, la integración de los datos metagenómicos individuales junto con los datos clínicos y los hábitos de vida del paciente promete ser de gran valor para la identificación de posibles factores de riesgo, diagnóstico y pronóstico, y contribuirá a la implementación de estrategias terapéuticas personalizadas más eficientes [27]. Adicionalmente la metagenómica, permitirá la detección y la rápida caracterización de patógenos emergentes y de sus distintos brotes.

Sin embargo, la implementación de la metagenómica continúa siendo demasiado difícil y costosa para su uso rutinario en la práctica clínica. La mayor parte de la metagenómica nos llega desde la investigación, con herramientas que están en constante cambio y mejora en su desarrollo, especialmente aquellas relacionadas con el análisis computacional [28].

La metagenómica ofrece herramientas y enfoques innovadores para investigar las bases biológicas de las EE. RR., ya que, en algunos casos, pueden estar relacionadas con infecciones microbianas poco comunes o desequilibrios en la microbiota del cuerpo. La metagenómica puede ayudar a identificar microorganismos presentes en muestras clínicas, como heces, saliva o piel, que podrían estar relacionados con la enfermedad. En otras ocasiones, como hemos señalado anteriormente, la metagenómica permite estudiar el microbioma intestinal y su posible influencia en la enfermedad, adicionalmente, la metagenómica puede ayudar en la identificación de biomarcadores microbianos o genéticos asociados con estas EE. RR. [26, 29] [30]. Estos biomarcadores podrían usarse para el diagnóstico temprano, la estratificación de pacientes o la

monitorización de la progresión de la enfermedad. Por lo que, al estudiar la microbiota y los microorganismos asociados con EE. RR., la metagenómica podría identificar nuevas estrategias terapéuticas, como probióticos específicos o terapias dirigidas a la modulación de la microbiota.

¿Cómo se estructura en la actualidad el consejo genético en estas enfermedades?

El asesoramiento genético para enfermedades genéticas pediátricas normalmente implica un proceso estructurado diseñado para ayudar a las familias a comprender y controlar las condiciones genéticas que pueden afectar a sus hijos [36]. Así es como está estructurado generalmente:

- *Derivación*: el proceso a menudo comienza con una derivación de un pediatra o especialista a un asesor genético. Las derivaciones generalmente se realizan cuando un niño presenta síntomas que sugieren una condición genética o cuando hay antecedentes familiares conocidos de enfermedades genéticas.
- *Consulta inicial*: durante la primera sesión, el asesor genético recopila información completa, incluido el historial médico del niño, los hitos del desarrollo y un historial de salud familiar detallado. Esto ayuda a evaluar el riesgo de enfermedades genéticas.
- *Evaluación de riesgos*: basándose en la información recopilada, el consejero evalúa la probabilidad de un trastorno genético. Este paso puede implicar discusiones sobre la probabilidad de heredar o transmitir una condición.
- *Pruebas genéticas*: si corresponde, se pueden recomendar pruebas genéticas para aclarar el diagnóstico. El consejero explica los diferentes tipos de pruebas genéticas disponibles, qué buscan, cómo se realizan y las implicaciones de los resultados.
- *Consentimiento informado*: antes de proceder con las pruebas genéticas, los asesores genéticos se aseguran de que los padres comprendan y den su consentimiento para las pruebas, explicando los posibles resultados y sus implicaciones [37].
- *Interpretación de los resultados*: Después de las pruebas genéticas, el consejero explica los resultados a la familia y analiza lo que significan para la salud y el desarrollo del niño.
- *Apoyo y gestión*: el consejero brinda apoyo emocional e información para ayudar a las familias a afrontar el diagnóstico. Discuten estrategias de manejo, opciones de tratamiento y pronóstico. También pueden derivar a las familias a especialistas médicos,

grupos de apoyo o recursos de asistencia financiera si es necesario.

- *Seguimiento a largo plazo:* el asesoramiento genético puede ser un proceso continuo, especialmente a medida que se dispone de nueva información sobre condiciones genéticas o cuando surgen consideraciones de planificación familiar. Los consejeros pueden ofrecer sesiones adicionales según sea necesario con el tiempo.
- *Consideraciones éticas y de privacidad:* durante todo el proceso, los consejeros están atentos a las cuestiones éticas, incluida la privacidad y confidencialidad de la información genética.

Este proceso se adapta a la situación única de cada familia, y los genetistas clínicos y los asesores genéticos trabajan en colaboración con las familias para garantizar que reciban una orientación integral, empática y científicamente sólida [38].

¿Cuál es la visión de los problemas diagnósticos en EE. RR. de la asociación FEDER?

En la actualidad, el diagnóstico es una de las prioridades más urgentes en EE. RR., ya que la detección de estas enfermedades ahorra un tiempo con el que las familias no suelen contar y, además, abre las puertas a un abordaje de la enfermedad.

En este sentido, es clave la homogenización y ampliación de los programas de cribado neonatal: conocida comúnmente como “la prueba del talón”, esta prueba es el primer paso para diagnosticar precozmente enfermedades graves, antes de que aparezcan sus síntomas. El programa permite así identificar con tiempo los mismos para poder abordarlos. La principal dificultad es la inequidad existente en el acceso a estas pruebas fuera y dentro de nuestro país, que se establece en un mínimo de 11, desde que se aprobó en junio de 2024. Ante la reciente noticia de ampliarlas a 22 en el próximo año, consideramos que ésta es una noticia positiva, pero debe ser sólo un primer paso para garantizar la equidad ya que hay comunidades que continúan ampliando las patologías cribadas al margen del mínimo estatal.

Por otro lado, es fundamental la implantación y continuidad de iniciativas de diagnóstico precoz, especialmente genético: El diagnóstico de las EE. RR. puede llegar por varias vías, pero lo cierto es que más del 70% de las mismas tienen carácter genético, por lo que el acceso temprano a estas pruebas es determinante. Para ello, es fundamental el establecimiento de rutas de derivación y el acceso en equidad a las pruebas en las carteras

de genética, ya que actualmente el acceso a las mismas es también desigual entre hospitales y autonomías.

En ambos casos es fundamental implementar un marco normativo que garantice la homogenización y ampliación de las pruebas de cribado neonatal y pruebas genéticas, actualizando además la Cartera de Servicios Comunes del Sistema Nacional de Salud y en la implementación del nuevo catálogo de pruebas genéticas, además de reconocer las especialidades sanitarias de genética médica y de laboratorio, en el Sistema Nacional de Salud, incluyéndolas urgentemente en el Programa de Formación Sanitaria Especializada.

Junto a ello, es fundamental implantar en nuestro sistema sanitario el código específico de Orphanet para trastornos raros sin diagnóstico determinado y dar continuidad a iniciativas ya existentes para aquellos casos donde se han agotado todas las vías posibles para detectar la enfermedad, como el SpainUDP del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) o el ENoD del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

¿Cómo se pueden trasladar todos los avances científicos vinculados al diagnóstico de EE. RR. en la práctica clínica?

Trasladar los avances científicos en el diagnóstico de EE. RR. a la práctica clínica para que beneficien a los pacientes implica varios pasos críticos, conocidos colectivamente como el enfoque “de la poyata a la cama del paciente” [39]. Algunos de los puntos críticos para que la traslación tenga lugar son:

- *Investigación y validación sólidas:* antes de que cualquier descubrimiento científico pueda implementarse clínicamente, debe someterse a una investigación y validación rigurosas. Esto incluye estudios preclínicos, ensayos clínicos y publicaciones revisadas por pares que confirman que la herramienta o método de diagnóstico es seguro y eficaz.
- *Aprobación regulatoria:* cualquier nuevo método o herramienta de diagnóstico debe recibir la aprobación de los organismos reguladores pertinentes, como la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. (FDA por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) o la Comisión Europea. Este proceso garantiza que el método de diagnóstico sea clínicamente fiable y esté listo para su uso en un entorno sanitario.
- *Integración de guías clínicas:* para que una nueva herramienta de diagnóstico sea ampliamente adoptada,

normalmente debe incluirse en las guías clínicas. Las sociedades profesionales y los comités reguladores revisan la evidencia y recomiendan cómo y cuándo se debe utilizar la nueva herramienta en la práctica.

- *Capacitación y educación*: los proveedores de atención médica necesitan capacitación para comprender las nuevas tecnologías y cómo aplicarlas de manera efectiva. Esto puede incluir educación médica continua (CME), talleres, seminarios e inclusión en los planes de estudio de educación médica.
- *Infraestructura y acceso*: Los hospitales y clínicas deben contar con la infraestructura necesaria para implementar nuevas herramientas de diagnóstico. Esto incluye la compra de nuevos equipos, la actualización de los sistemas de TI para la gestión de datos y garantizar que haya suficiente personal capacitado.
- *Seguro médico y reembolso*: para que los pacientes puedan acceder a nuevos diagnósticos, estas herramientas deben estar cubiertas por planes de seguro médico. Negociar con las aseguradoras y demostrar la rentabilidad de nuevos diagnósticos puede facilitar su inclusión en las pólizas de cobertura.
- *Conciencia pública y promoción*: los pacientes y consumidores de atención médica a menudo se benefician de campañas de concienciación y esfuerzos de promoción que les informan sobre nuevas opciones de diagnóstico y alientan su adopción por parte de los proveedores de atención médica.
- *Colaboración interdisciplinaria*: la traducción efectiva de la investigación a la práctica a menudo requiere la colaboración entre disciplinas, incluidos investigadores, médicos, administradores de atención médica y formuladores de políticas.
- *Bucles de retroalimentación*: establecer mecanismos para que los médicos y los pacientes reciban retroalimentación sobre la efectividad y usabilidad de nuevas herramientas de diagnóstico puede ayudar a refinar y mejorar su aplicación.
- *Acceso ético y equitativo*: Es fundamental garantizar que las nuevas herramientas de diagnóstico estén disponibles de manera equitativa en las diferentes regiones y poblaciones. Esto implica abordar las disparidades en el acceso y la asequibilidad de la atención médica.

Siguiendo estos pasos, el sistema de salud puede garantizar que los avances científicos en el diagnóstico se traduzcan efectivamente en la práctica clínica, maximizando el beneficio para el paciente y mejorando los resultados de salud [40].

¿Qué son los medicamentos huérfanos y qué ventajas presenta esta designación? ¿En qué consiste el reposicionamiento de fármacos?

Los medicamentos huérfanos según determina el Reglamento de la Unión Europea (CE) 141/2000 [41], son aquellos destinados a diagnosticar, prevenir o tratar EE. RR. que son graves, amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes y que carecen de tratamiento alternativo (y si existiera, el medicamento tiene que demostrar que proporciona un beneficio significativo comparado con el producto ya autorizado).

En definitiva, se trata de medicamentos que no resultan atractivos desde una perspectiva de mercado para las empresas promotoras en condiciones habituales, ya que el pequeño tamaño del mercado al que van dirigidos no permitiría recuperar el capital invertido en la investigación y desarrollo del producto, entendiéndose por tanto que precisan un apoyo adicional.

La designación de medicamento huérfano es un proceso voluntario y gratuito, necesario para que los promotores puedan beneficiarse de los incentivos contemplados en la regulación. De ningún modo establece que el medicamento sea seguro o eficaz, y tampoco permite conocer la fase de la investigación en la que se encuentra el producto, pero si nos indica que el medicamento cumple con la designación de huérfano establecida por la Comisión Europea. Posteriormente es necesario completar el desarrollo clínico para obtener la autorización de comercialización por parte de las agencias reguladoras una vez demostrado el perfil de seguridad y de eficacia del nuevo medicamento.

Las ventajas o incentivos a los que da acceso la designación son:

- 10 años de exclusividad cuando se obtiene la autorización de comercialización en la UE y los Estados Miembros (12 si se autoriza su uso pediátrico).
- Apoyo y asesoramiento de EMA sobre ensayos y pruebas que deberá realizar para demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento (PRIME, SA/PA, PIP, etc.).
- Reducción/exención de las tasas en los procedimientos regulatorios.
- Acceso a financiación pública: convocatorias en las que la designación es imprescindible, previamente o como un hito.

La regulación ha tenido un impacto positivo en el desarrollo de medicamentos huérfanos, de hecho, desde

el año 2000 se han identificado más de 2.800 moléculas en investigación y se han autorizado más de 240 medicamentos como huérfanos [42]. En este sentido, es necesario mencionar que próximamente entrará en vigor una nueva regulación farmacéutica en Europa, que conllevará cambios importantes en relación con los medicamentos huérfanos.

Los medicamentos huérfanos son cruciales para abordar las necesidades médicas no cubiertas en EE. RR., suponiendo un área de oportunidad gracias a los incentivos regulatorios y financieros, pero también gracias a que permiten una mayor visibilidad y concienciación pública y fomentan la investigación pública y privada en este campo.

Desde el CIBERER, se proporciona soporte científico-técnico a los investigadores en los procedimientos relacionados con la designación, tanto durante el proceso de designación, como para el escalado del proyecto en fases posteriores. CIBERER además publicó junto con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) una guía sobre el desarrollo de medicamentos huérfanos [43]. Además, en colaboración con la Fundación FEDER, se editó en 2021 un Cuaderno de investigación sobre medicamentos huérfanos que aborda de una forma detallada y clara todos estos conceptos y que está disponible en la página web de FEDER [44].

CIBERER, como centro público de referencia en designaciones a nivel nacional actúa como promotor de 16 medicamentos huérfanos designados por la EMA, seis de los cuales también han sido designados como tales por FDA. Siete de estos medicamentos corresponden a terapia génica y los otros nueve son fármacos reposicionados.

Tras esta experiencia, la designación ha supuesto una herramienta de publicidad gratuita, además de una palanca para escalar los proyectos de investigación que permite valorizar proyectos preclínicos (posibilita la firma de acuerdos de transferencia/licencia con empresas para su posterior desarrollo y comercialización) al suponer un sello/aval inicial para el desarrollo del medicamento.

El reposicionamiento de fármacos consiste en el uso de medicamentos existentes para tratar enfermedades diferentes de aquellas para las que originalmente fueron desarrollados y aprobados. El reposicionamiento representa un área en auge sobre todo para las EE. RR. [45], donde las necesidades médicas superan la capacidad de desarrollar nuevos medicamentos. Entre 2010 y 2022, uno de cada cinco medicamentos huérfanos autorizados proviene de esa estrategia [46].

Dicha estrategia tiene múltiples ventajas, tales como el aprovechamiento de datos existentes para identificar

posibles nuevas indicaciones terapéuticas (biología computacional, simulaciones, RWD (Real-World Data), inteligencia artificial, entre otros) [46], la reducción de costes y tiempo (acorta los plazos de investigación, pues el perfil del fármaco en cuanto a seguridad es conocido) y, sobre todo, la ampliación del acceso a tratamientos para EE. RR.

Aunque esta prometedora área no está exenta de retos, como pueden ser la compleja gestión de la propiedad intelectual de la indicación huérfana, la difícil implementación en la práctica de un precio diferenciado para la nueva indicación o la dudosa rentabilidad de la investigación por parte de las empresas, entre otros.

¿Qué son los ensayos clínicos? ¿Los tratamientos compasivos? ¿Qué son los tratamientos por la cláusula de exención hospitalaria y quién los autoriza?

Las agencias de medicamento son las autoridades responsables de la autorización de comercialización de todos los medicamentos. En la Unión Europea son muchos los medicamentos que se autorizan por el llamado procedimiento centralizado, que está coordinado por la EMA y en el que participan todas las agencias nacionales de los países miembros. En concreto, los medicamentos huérfanos (destinados a tratar EE. RR.) y los medicamentos de terapia avanzada han de ser autorizados obligatoriamente por este procedimiento centralizado. La autorización por procedimiento centralizado significa, entre otras cosas, que el medicamento puede comercializarse en todos los países del Espacio Económico Europeo inmediatamente después de su autorización. No obstante, cada país decide autónomamente si los medicamentos autorizados para comercialización son financiados por su sistema público y, en su caso, de acordar un precio con el titular de la comercialización en un proceso que puede durar años.

La idoneidad para recibir o no la autorización de comercialización es valorada por las agencias reguladoras mediante un exhaustivo proceso de evaluación que finaliza con una conclusión respecto a su calidad, seguridad y eficacia. Los ensayos clínicos con medicamentos son investigaciones que se realizan en personas con el objeto de determinar su seguridad y eficacia. Los datos de los ensayos clínicos deberán servir para avalar un balance riesgo/beneficio positivo cuando se solicite la comercialización a las agencias reguladoras.

La investigación clínica con medicamentos pasa por varias fases (I a IV) en las que la población de estudio va aumentando progresivamente. Estas fases pueden

adaptarse si, por ejemplo, el número de pacientes en la indicación diana es reducido [47], como ocurre en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de EE. RR. o para población pediátrica. Los ensayos clínicos han de ser previamente autorizados por la agencia reguladora del país en el que se lleva a cabo, en España la AEMPS.

Además de participando en ensayos clínicos, los pacientes pueden acceder a medicamentos no autorizados aún para comercialización mediante el uso compasivo, que es una de las formas de acceso a medicamentos en situaciones especiales, que en España está regulado en el Real Decreto 1015/2009. El uso compasivo está restringido a pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. Para poder ser autorizado en un uso compasivo, el medicamento de que se trate deberá estar siendo evaluado para su posible autorización de comercialización o bien estar sometido a ensayos clínicos autorizados y que los pacientes para los que se solicite no puedan entrar en dichos ensayos. Los usos compasivos deben ser también previamente autorizados por la AEMPS.

La “exclusión hospitalaria” es una cláusula incluida en el Reglamento 1394/2007 de terapias avanzadas (ver más abajo), que permite excluir del procedimiento de autorización centralizado a medicamentos que cumplan ciertos requisitos. Esos medicamentos pueden ser autorizados por procedimiento nacional, en nuestro caso por la AEMPS, tras una exhaustiva evaluación de los datos de calidad, seguridad y eficacia que permita concluir que existe un balance riesgo/beneficio positivo. La cláusula de exclusión hospitalaria está regulada en España mediante el Real Decreto 477/2014 y establece que ciertos medicamentos de terapia avanzada puedan recibir una autorización de uso asociada a un centro hospitalario concreto. Dicho medicamento solo puede utilizarse en el centro que ha recibido la autorización de uso por parte de la AEMPS. Este procedimiento está restringido a los medicamentos de terapia avanzada.

¿Qué son los medicamentos de terapias avanzadas? ¿Qué tipos de terapias avanzadas existen?

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA) son medicamentos de uso humano basados en genes, células o tejidos. Los MTA se clasifican en tres tipos principales:

- *Medicamentos de terapia génica:* se caracterizan por contener un ácido nucleico recombinante (es decir, no producido de forma natural sino generado por técnicas de ingeniería genética) que se administra

a seres humanos con el objetivo de diagnosticar, tratar o prevenir una enfermedad. Para ser clasificado como terapia génica, el efecto terapéutico debe estar directamente relacionado con la secuencia del ácido nucleico recombinante o el producto de su expresión dentro de las células humanas. De esta clasificación se excluyen específicamente las vacunas frente a agentes infecciosos [48-50].

- *Medicamentos de terapia celular somática:* son aquellos que contienen células o tejidos que han sido sometidos a manipulación substancial de forma que cambien sus características biológicas o bien que dichas células o tejidos se usen para realizar funciones distintas a sus funciones esenciales en el organismo. Estos medicamentos pueden usarse para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades [51, 52].
- *Medicamentos de ingeniería tisular:* contienen células o tejidos sometidos a manipulación substancial o usados para realizar una función distinta a su función esencial y destinados a reparar, regenerar o reemplazar un tejido humano.

Cuando un MTA de cualquiera de los grupos anteriores contiene un producto sanitario como parte integral del mismo, se denomina medicamento de terapia avanzada combinado.

Las definiciones detalladas de los diferentes grupos de MTA se pueden encontrar en el Reglamento 1394/2007/CE (ingeniería tisular y medicamentos de terapia avanzada combinados) y en la Directiva 120/2009/CE (terapia génica y terapia celular somática; esta Directiva actualiza las definiciones previas de la Directiva 2001/83/CE).

Hasta la fecha, se han autorizado para comercialización por parte de la EMA 27 medicamentos de este tipo, de los cuales 4 son de ingeniería tisular, 4 de terapia celular somática y 19 de terapia génica [53]. De los MTA autorizados, 20 son medicamentos huérfanos, lo cual da una idea de la importancia de los MTA en el tratamiento de las EE. RR., principalmente los de terapia génica donde 17 de los 19 autorizados son medicamentos huérfanos.

¿Qué es la terapia génica? ¿Qué tipos existen? ¿Cuál es su papel en las EE. RR.?

La terapia génica es una técnica médica innovadora que busca tratar enfermedades mediante la introducción de material genético (ADN o ARN) en las células del paciente. Las enfermedades que de forma intuitiva se pueden beneficiar de esta estrategia terapéutica son

las enfermedades de origen hereditario; sin embargo, la mayoría de las aplicaciones tienen como diana enfermedades adquiridas como el cáncer o enfermedades infecciosas [54-56] [57, 58].

El objetivo de la terapia génica es curar, pero cuando esto no es posible también reducir la dependencia de tratamientos convencionales, reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida de pacientes y familiares, y mitigar la progresión del daño existente en algunas enfermedades.

Los tipos de terapia génica se pueden clasificar de acuerdo con diferentes aspectos:

- *Modo de administración:* terapia génica *ex vivo* o *in vivo*, en la primera las células se extraen del paciente, se modifican genéticamente con el vehículo de transferencia génica apropiado y se vuelven a administrar al paciente. Este es el caso de “fármacos” aprobados como Strimvelis (Europe, 2016), en el cual células madre hematopoyéticas del paciente son expuestas a un vector retroviral para el tratamiento de una inmunodeficiencia combinada severa debida a la deficiencia en la enzima adenosin deaminasa (ADA). En la terapia génica *in vivo* el vector de transferencia génica se administra directamente al paciente. Entre estos tratamientos encontramos varios basados en la utilización de virus adenoasociados (AAV) recombinantes, es el caso de Luxturna para el tratamiento de un tipo de ceguera hereditaria, Zolgensma para el tratamiento de la atrofia muscular espinal o Hemgenix para el tratamiento de la hemofilia B entre otros.
- En ambos casos se pueden utilizar vías de administración sistémicas como la vía intravenosa (tratamiento de inmunodeficiencias genéticas o hemofilia) o locales como la inyección intracerebral (tratamiento de la deficiencia en ADCC (L-aminoácido aromático descarboxilasa) y Parkinson infantil), intramuscular (tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne) o intravítrea (tratamientos de las cegueras hereditarias).
- *Vehículo de entrega:* también se pueden dividir dependiendo del origen del vehículo de transferencia génica que se va a utilizar. Existiendo dos grandes familias los vectores de origen viral y los no virales. Dentro de los virales encontramos vectores derivados de lentivirus, adenovirus o AAVs, y dentro de los no virales los más utilizados son los basados en nanopartículas lipídicas. Los vectores más utilizados para la terapia génica *ex vivo* son los lentivirus ya que su genoma se integra en las células del paciente transmitiendo la información de las células madre adultas a las hijas. Para la terapia génica *in vivo* son los AAVs y las nanopartículas lipídicas (vacunas de ARN) los más empleados [59, 60].

- *Duración del efecto:* también podemos dividirlo dependiendo de si el efecto es transitorio o sostenido en el tiempo. En el caso concreto de la EE. RR. el tratamiento debe tener un efecto sostenido para que pueda cambiar la vida del paciente. Sin embargo, los últimos tratamientos basados en el uso de moléculas de ARN, ARN de silenciamiento o ARN mensajero, cuyo efecto es transitorio se beneficia de poder ser administrado de manera repetida. Por otro lado, los vectores AAVs y los lentivirus permiten lograr un efecto duradero.

La curación de las EE. RR. requiere ir a su origen para poder solucionarlas, en una infección eliminar el agente infeccioso, en un tumor eliminar las células cancerosas, etc. En las EE. RR., el origen de la enfermedad se encuentra en la mayoría de las ocasiones en la información genética del paciente, por tanto, las terapias basadas en la manipulación del material genético del paciente son sin lugar a duda la estrategia con más posibilidades de lograr la curación.

¿Cuál es la evaluación previsible de la terapia génica en el futuro?

La terapia génica basada en la adición de la versión correcta del gen o del ARN mensajero para que se produzca la proteína funcional de la cual carecen los pacientes ha sido la más utilizada y la que ha dado lugar a los primeros productos de terapia génica que han llegado al mercado, como Luxturna, Strimvelis, Zolgensma, Zynateglo, Upstaza Roctavian o Hemgenix. Sin embargo, el campo de la terapia génica se ha visto revolucionado recientemente con la entrada de herramientas que permiten la edición del genoma de la célula [61]. Esta estrategia se basa en introducir el gen correcto en un lugar preciso del genoma de la célula, o en corregir la mutación que causa la enfermedad, o en silenciar la expresión de un gen específico presentándose como la opción más prometedora para el tratamiento de la EE. RR. Este método utiliza nucleasas “hechas a medida” capaces de editar el ADN en secuencias muy específicas. Contamos con tres tipos diferentes de nucleasas para editar el ADN de la célula: nucleasas de dedos de Zn, nucleasas efectoras similares a activadores de transcripción (TALEN) y nucleasas bacterianas basadas en complejos que consisten en repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (CRISPR-Cas9). CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas) [62]. El descubrimiento y desarrollo de estas técnicas que permiten hacer cambios muy selectivos en el genoma (también conocidas como “tijeras genéticas”) supuso el

premio nobel de química en el 2020 a las Dras. Doudna y Charpentier. Además del ya conocido papel de las técnicas de edición génica en aplicaciones terapéuticas en múltiples enfermedades de base genética, las cuales han demostrado un enorme potencial.

Estos complejos tienen la capacidad de unirse a un lugar específico en el ADN, una vez unidos, el elemento nucleasa crea una rotura de doble cadena (DSB, del inglés Double Strand Break) en la secuencia diana. Este DSB desencadena los mecanismos naturales de reparación del ADN de la célula, que pueden conducir a la unión de extremos no homólogos (NHEJ, del inglés Non-Homologous End Joining) o a la reparación dirigida por homología (HDR, del inglés Homology-Directed Repair). La NHEJ a menudo resulta en pequeñas inserciones o deleciones (indels) en el sitio de la ruptura que silencian la expresión del gen, mientras que la HDR se puede usar para introducir cambios genéticos específicos o ediciones. Utilizando la primera estrategia ya contamos con el primer tratamiento de edición génica que ha llegado al mercado, Casgevy, para el tratamiento de anemia falciforme y la beta-talasemia. El tratamiento consiste en reactivar la expresión de la beta-globina fetal, mediante la eliminación de una región que aumenta la expresión del gen BCL11A. Este gen codifica un represor de la expresión de la proteína beta globina fetal. Al eliminar esta región, la proteína BCL11A se expresa a niveles bajos o insuficientes para inactivar la producción de beta-globina fetal. La segunda estrategia basada en HDR ha mostrado interesantes resultados en modelos animales, pero no existen todavía pruebas de su eficacia en pacientes.

¿Cuál es la visión de FEDER sobre la situación del tratamiento de las EE. RR. en España?

Sólo el 5% de 6.313 EE. RR. listadas cuentan con medicamentos válidos para su tratamiento, por lo que la escasez es la principal barrera, a lo que se añade el limitado acceso incluso a los fármacos ya aprobados por las autoridades reguladoras. Los principales retos en este campo son:

- *Inequidad generalizada:* de los 147 medicamentos huérfanos autorizados en Europa, tan sólo 85 están financiados en España.
- *Tiempos excesivamente largos para el acceso:* las familias no tienen tiempo que esperar ante un tratamiento que podría curar o prevenir las consecuencias de la enfermedad. Desde la designación hasta la comercialización en España, hablamos de alrededor de tres años (más de un año en Europa y casi dos en nuestro país).
- *Inequidad en acceso en situación especial, agravado en las CC. AA.:* como ocurre en muchos casos ya que no se

aprueba la financiación de un medicamento (recordemos que en 2023 se identifican 27 medicamentos no financiados por resolución), las familias inician diferentes procesos de acceso, que puede ser por vía especial (extranjero, por ejemplo, cuando está comercializado en otro país) y que dependen de la Comunidad Autónoma, generando diferentes situaciones de inequidad.

Mientras las familias esperan, la enfermedad avanza y se agrava. Frente a ello, las familias no pueden esperar, de forma que muchas de ellas se ven obligadas a individualizar y judicializar los procesos de acceso a tratamientos.

Estos retos evidencian la importancia de clarificar el papel de los pacientes y contar con ellos en los procesos de toma de decisión. En España, el único momento del proceso de autorización y fijación de precios en el que participan los pacientes es en el desarrollo de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPTs). No participan de forma activa, sólo en el borrador. Pueden hacer aportaciones, pero no son vinculantes. Estos informes se realizan post-autorización en España y definen el valor terapéutico añadido.

Es necesario dar un paso más en la participación de los pacientes, incorporándolos en la evaluación de la eficacia de los tratamientos, sobre todo en lo referente al beneficio del tratamiento, considerando su experiencia a la hora de evaluar el beneficio adquirido a través del tratamiento.

¿Cómo se puede mejorar el acceso a los medicamentos huérfanos existentes?

El desarrollo de los diferentes tipos de terapias génicas está permitiendo desarrollar tratamientos de diferentes EE. RR., muchos de los cuales deberían ser procedimientos únicos; es decir que deberían ser curativos de por vida. Desde las primeras terapias génicas desarrolladas para pacientes con inmunodeficiencias severas congénitas (niños burbuja) hasta los más recientes tratamientos basados en técnicas de edición génica, se ha desarrollado una amplia variedad de terapias génicas que están abriendo nuevas perspectivas al tratamiento de EE. RR. de mal pronóstico.

A pesar de la elevada eficacia y reducida toxicidad de muchas de estas terapias, una de las mayores preocupaciones asociadas a su implantación en la clínica se debe al muy elevado coste de estas, frecuentemente de varios millones de euros. Aunque se confía que la eficacia de estas terapias se mantenga de por vida en los pacientes tratados, no cabe duda de que la progresiva implantación de terapias génicas para enfermedades cada vez más prevalentes está suponiendo un reto para los sistemas sociales de sanidad. Aunque en algunos casos el coste de tratamientos

farmacológicos alternativos –en el caso de que los hubiera– a lo largo de la vida del paciente pudiera llegar a superar el coste de las terapias génicas, no cabe duda de que la sostenibilidad de los sistemas nacionales de salud podría verse comprometida con la progresiva implantación de estas terapias. Ya conocemos de dos terapias para EE. RR. que, a pesar de haber obtenido autorización de comercialización en Europa, no han llegado a los pacientes por falta de un acuerdo comercial entre la compañía propietaria de estos medicamentos y los países de la Unión Europea.

Son muchas y de muy diferente origen las causas por las cuales las terapias génicas de EE. RR. que están saliendo al mercado tienen un coste tan elevado. Entre ellas se incluyen las siguientes:

- Reducido número de pacientes a tratar con cada una de estas terapias, debido a la propia naturaleza de la EE. RR.
- Elevado coste de los vectores virales a utilizar, los cuales se han de producir bajo “Normas de Correcta Fabricación” (NCF) y cuyo coste por lote suele ser superior al millón de euros. Ello se debe a la complejidad de los procesos de fabricación, el coste de los materiales de partida, y los numerosos controles exigidos para garantizar la calidad de los productos intermedios y producto acabado.
- En el caso de las terapias *ex vivo*, el coste de la fabricación de las células modificadas genéticamente es también extremadamente elevado, una vez más debido a la necesidad de que el producto celular modificado genéticamente se fabrique bajo condiciones de NCF, de nuevo con una elevada batería de muy complejos y costosos controles.
- Costes de hospitalización del paciente, así como todos los controles que tendrán que ser llevados a cabo en el mismo hasta que se cumplan 10 o 15 años de realizado el tratamiento génico.
- A estos costes, se sumarán los gastos relacionados con la investigación clínica y preclínica, si bien en algunos casos esta investigación se habría realizado por Instituciones académicas.
- Obviamente, es necesario considerar el beneficio de la empresa, así como el de los inversores que apostaron por el desarrollo de estas terapias.
- Para terminar, no podemos olvidar la velocidad con la que se progresa en el desarrollo de nuevas terapias génicas de adición y de edición génica. Ello supone que, en muy poco tiempo, tratamientos que eran altamente innovadores pueden quedar postergados por otros de mayor eficacia o seguridad, o de menor coste. Como consecuencia de ello y de la caducidad

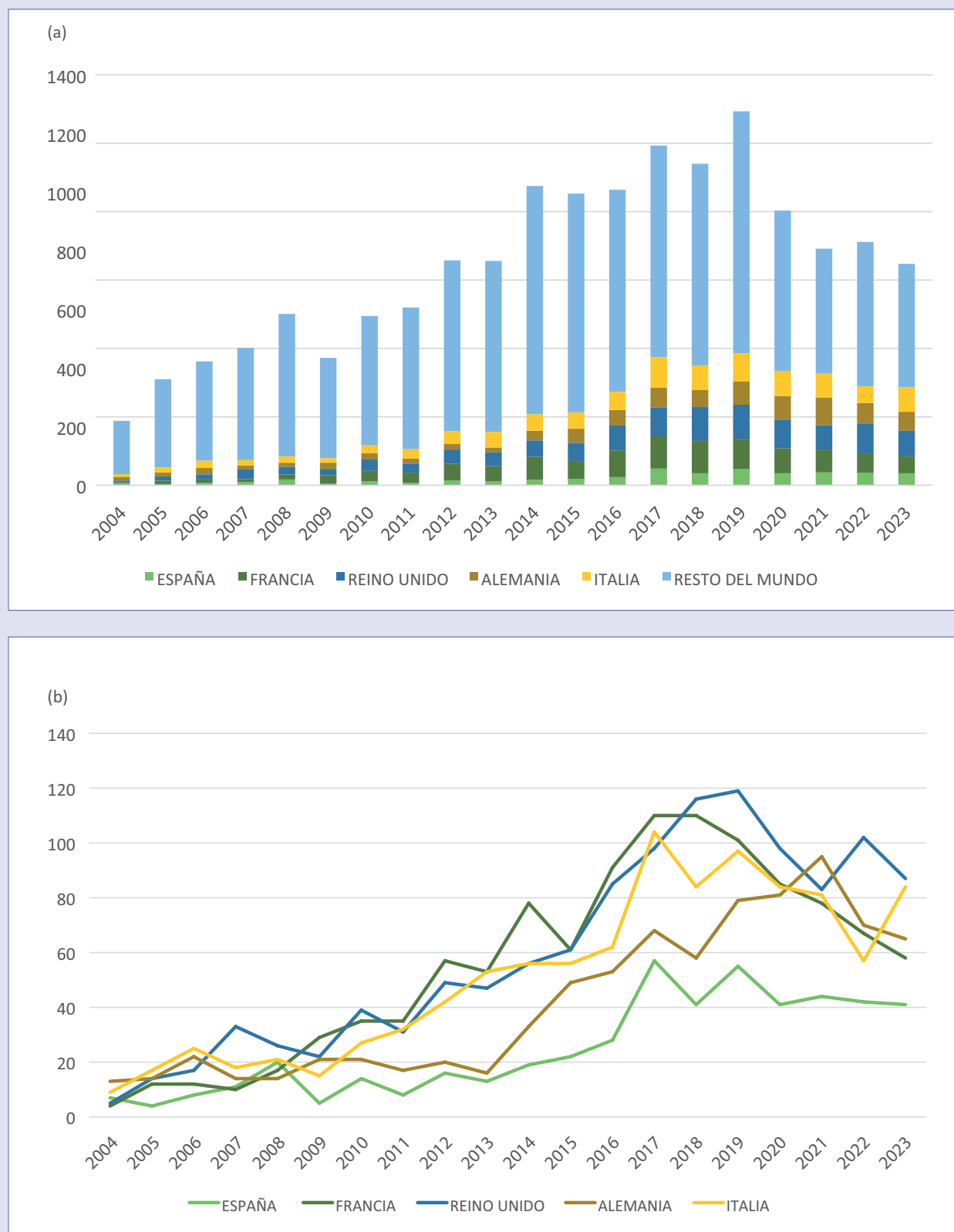
de las patentes, las compañías farmacéuticas tratarán de asegurar el retorno de la inversión en poco tiempo, una vez obtenida la autorización de comercialización.

A la vista de lo anterior, el acceso de los pacientes a la terapia génica solamente llegará si todas las partes implicadas en su desarrollo persiguen una misma meta. Este objetivo incluye a los propios investigadores, la empresa farmacéutica y también los reguladores. Entre todos deberemos ser capaces de:

- Desarrollar sistemas de modificación génica más sencillos, y por tanto menos costosos. De ahí el esfuerzo de generar vectores no virales que supongan una alternativa a los vectores virales de mayor complejidad.
- Implementar terapias *in vivo* que permitan reemplazar progresivamente los complejos procesos de fabricación *ex vivo* de células modificadas genéticamente.
- También será necesario que las empresas farmacéuticas y sus inversores valoren adecuadamente el beneficio que sería esperable obtener a partir del desarrollo de terapias que pueden resultar únicas para pacientes, en muchos casos pediátricos, que padecen enfermedades mortales o altamente debilitantes.
- Respecto a los controles a exigir, será necesario asumir la aprobación de terapias con un nivel de riesgo/beneficio aceptable para el tratamiento de enfermedades ultrararas de elevada mortalidad, pues tratar de extremar la seguridad de los tratamientos de estas enfermedades podría impedir el desarrollo de terapias que potencialmente pudieran salvar y/o mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Para finalizar, es de destacar que en la actualidad las propias agencias reguladoras están proponiendo modelos novedosos que tienen por objeto facilitar el tratamiento de pacientes con EE. RR. a través de Instituciones académicas en los que no se contempla la existencia un beneficio económico. Esto puede ser particularmente relevante para terapias de EE. RR. y ultrararas en las que no existe un interés comercial por su desarrollo. Así, el tratamiento mediante modelos refinados de “cláusula de exención hospitalaria” o de comercialización simplificada de terapias avanzadas a implantar por Instituciones académicas podrían constituir procedimientos altamente relevantes para facilitar el acceso de terapias eficaces a un elevado número pacientes con EE. RR. En todo caso la implantación de estos novedosos modelos de tratamiento a partir de Instituciones académicas habrá de realizarse en condiciones que en ningún caso desincentiven el interés de la empresa farmacéutica por el desarrollo de nuevas terapias para EE. RR.

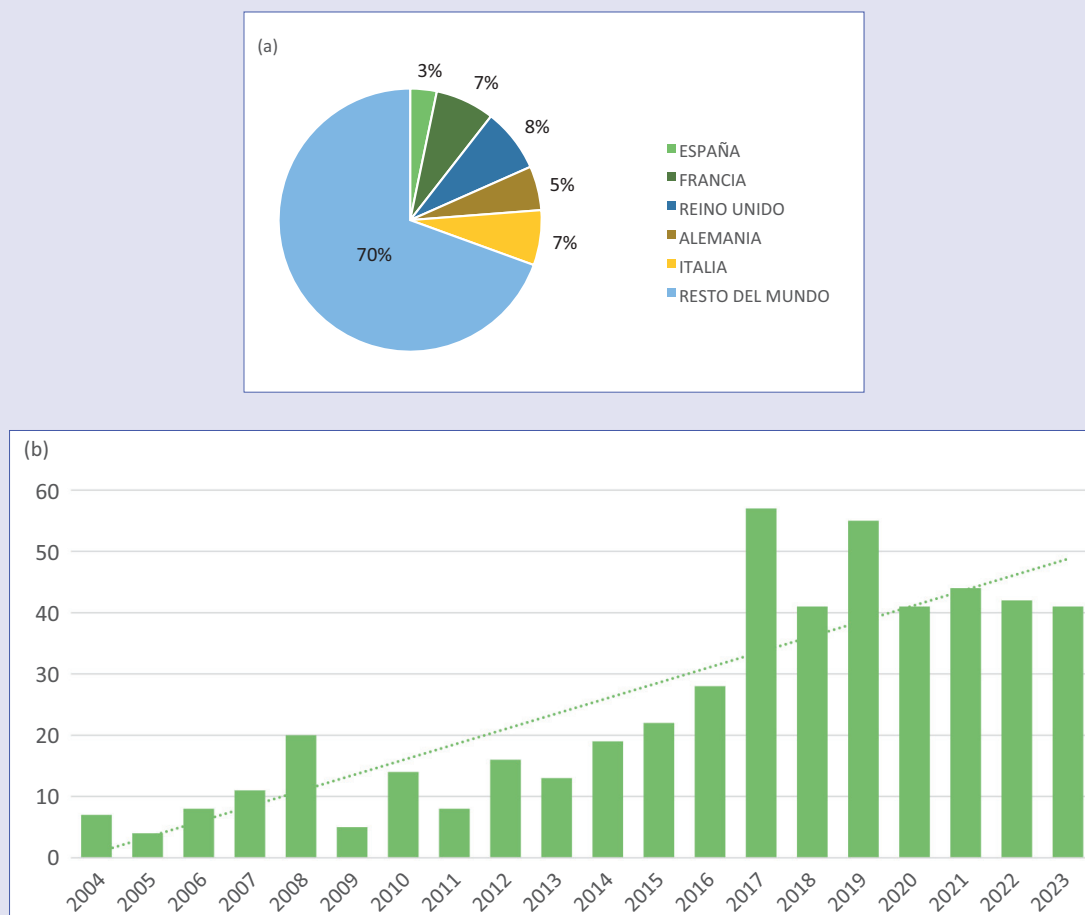
Figura 1. Publicaciones de EE. RR. en los 20 años hasta el 2023



Se ha utilizado la base de datos bibliográfica PubMed con el Mesh Term “Rare Diseases” y búsqueda por país en cada caso.

- (a) Número de publicaciones de EE. RR. entre los años 2004 y 2023 a nivel mundial y con respecto a los 5 grandes países europeos.
- (b) Número de publicaciones de EE. RR. entre el 2004 y 2023 en los 5 principales países europeos.

Figura 2. Producción científica de EE. RR. de España



Se ha utilizado la base de datos bibliográfica PubMed con el Mesh Term “Rare Diseases” y búsqueda por país en cada caso.

(a) Número de publicaciones de EE. RR. entre los años 2004 y 2023 y contribución en porcentaje de cada país a la producción científica total.

(b) Número de publicaciones de EE. RR. entre el 2004 y 2023 en España.

¿Cómo se compara la producción científica española sobre EE. RR. con la de otros países desarrollados?

A efectos de tener datos objetivos sobre la evolución de la producción científica sobre EE. RR. se ha utilizado la base de datos bibliográfica PubMed con el término “Mesh” “Rare Diseases” en el periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2023. En los 20 años analizados, la producción científica en EE. RR. ha crecido enormemente tanto en el mundo como en los 5 países con economías más relevantes de la Unión Europea. Pero el crecimiento progresivo se ha visto interrumpido tras el comienzo de la pandemia (figura 1a). En Europa, tomando como referencia España, Francia, Reino Unido, Alemania e Italia (figura 1b), se observa una tendencia decreciente desde 2020 hasta 2023.

En el caso de España aunque ha aumentado la producción científica en EE. RR. de manera exponencial hasta 2019, y se ha mantenido estable en los últimos 4 años del periodo analizado, la contribución al total de publicaciones de nuestro país con respecto a la producción mundial en EE. RR. es cuantitativamente de un 3%, lo que sitúa a España por detrás de otros países europeos (figura 2a,b).

A pesar de estos últimos datos, existen varios aspectos positivos que se espera dinamicen la ciencia y la investigación tanto básica como clínica en EE. RR. La calidad científica y la capacidad colaborativa de los grupos españoles junto con la apuesta de las administraciones y fundaciones privadas que financian la investigación en este campo, así como los esfuerzos de asociaciones como FEDER, serán factores clave que impulsarán de nuevo la producción científica de EE. RR. en España.

A pesar de los múltiples desafíos que plantean las EE. RR., el panorama actual invita al optimismo. La creciente visibilidad de estas enfermedades, promovida por las asociaciones de pacientes activas y comprometidas, como FEDER, así como el avance sostenido de la investigación biomédica en el diagnóstico impulsado por la inteligencia artificial y tratamientos con terapias avanzadas, permiten vislumbrar un futuro en el que se podrá diagnosticar a los pacientes más temprano, proporcionando un acompañamiento a pacientes y familias más integral desde el principio.

Es fundamental consolidar redes de colaboración entre investigadores, clínicos, instituciones públicas y entidades privadas, además de implementar políticas que prioricen la equidad en el acceso a la innovación terapéutica y diagnóstica. El compromiso colectivo —desde la ciencia, la política sanitaria y la sociedad civil— puede transformar radicalmente la realidad de millones de personas afectadas por estas patologías. El reto es grande, pero los pasos que ya se están dando, como se ha discutido en este artículo, apuntan hacia un modelo más eficaz en el abordaje de las EE. RR. en España.

REFERENCIAS

- [1] Orphanet. Orphanet Report Series - Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data". [Available at: <https://www.orpha.net>]. 2023.
- [2] The Lancet Global H. The landscape for rare diseases in 2024. *Lancet Glob Health*. 2024;12(3):e341. 10.1016/s2214-109x(24)00056-1
- [3] Abozaid, G.M., Kerr, K., McKnight, A. y Al-Omar, H.A. Criteria to define rare diseases and orphan drugs: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2022;12(7):e062126. 10.1136/bmjopen-2022-062126 PMC9345065
- [4] Clarke, J.T., Coyle, D., Evans, G., Martin, J. y Winquist, E. Toward a functional definition of a "rare disease" for regulatory authorities and funding agencies. *Value Health*. 2014;17(8):757-61. 10.1016/j.jval.2014.08.2672
- [5] Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z.M., Tesoro, T., Molsen, E. et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2015;18(6):906-14. 10.1016/j.jval.2015.05.008
- [6] Cui, Y. y Han, J. A proposed definition of rare diseases for China: from the perspective of return on investment in new orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:28. 10.1186/s13023-015-0241-x PMC4353681
- [7] Nguengang Wakap, S., Lambert, D.M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(2):165-73. 10.1038/s41431-019-0508-0 PMC6974615
- [8] Benito-Lozano, J., Arias-Merino, G., Gómez-Martínez, M., Ancochea-Díaz, A., Aparicio-García, A., Posada de la Paz, M. et al. Diagnostic Process in Rare Diseases: Determinants Associated with Diagnostic Delay. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(11):6456.
- [9] EURORDIS. Revisions for the better: How Europe should boost the development of rare disease medicines. Available at: <https://www.eurordisorg/es/revisions-for-the-better/> (21/03/2024) 2024.
- [10] FEDER-CREER. Estudio sobre Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España.. Available at: https://www.enfermedades-raras.org/sites/default/files/2021-12/final-enserio_estudio-sobre-situacion-de-necesidades-sociosanitarias-personas-con-enfermedades-raras-en-espana_0.pdf. 2017.
- [11] (OMS) OMdIS. Promoción de la salud: Glosario. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67246/WHO_HPR_HEP_981_spa.pdf. 1998.
- [12] Banco Mundial. Gasto en investigación y desarrollo (% del PIB). Available at: <https://datos.bancomundial.org/indicador/GB.XPD.RSDV.GD.ZS>. 2022.
- [13] Benito-Lozano, J., López-Villalba, B., Arias-Merino, G., Posada de la Paz, M. y Alonso-Ferreira, V. Diagnostic delay in rare diseases: data from the Spanish rare diseases patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):418. 10.1186/s13023-022-02530-3 PMC9670379
- [14] Ministerio de Sanidad SSoE. Programa de cribado neonatal del sistema nacional de salud. informe de evaluación. Available at: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludpublica/prevpromocion/cribado/docs/informedeevaluacionscn_2019.pdf. 2019.
- [15] (AELMHU) Aeodldmhryur. Los medicamentos huérfanos en España. Informe de Acceso. Segundo cuatrimestre 2023. Available at: https://aelmhu.es/wp-content/uploads/2023/10/Infografia_informe-de-acceso-cuatrimstral_2_2023.pdf. 2023.
- [16] Luque, J., Mendes, I., Gómez, B., Morte, B., López de Heredia, M., Herreras, E. et al. CIBERER: Spanish national

- network for research on rare diseases: A highly productive collaborative initiative. *Clin Genet.* 2022;101(5-6): 481-93. 10.1111/cge.14113 PMC9305285
- [17] Lunke, S., Bouffler, S.E., Patel, C.V., Sandaradura, S.A., Wilson, M., Pinner, J. et al. Integrated multi-omics for rapid rare disease diagnosis on a national scale. *Nat Med.* 2023;29(7):1681-91. 10.1038/s41591-023-02401-9 PMC10353936
- [18] James, K.N., Phadke, S., Wong, T.C. y Chowdhury, S. Artificial Intelligence in the Genetic Diagnosis of Rare Disease. *Clin Lab Med.* 2023;43(1):127-43. 10.1016/j.cll.2022.09.023
- [19] Wojcik, M.H., Lemire, G., Berger, E., Zaki, M.S., Wissmann, M., Win, W. et al. Genome Sequencing for Diagnosing Rare Diseases. *N Engl J Med.* 2024;390(21):1985-97. 10.1056/NEJMoa2314761
- [20] Ingelfinger, J.R. y Drazen, J.M. Patient organizations and research on rare diseases. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1670-1. 10.1056/NEJMe1102290
- [21] Faviez, C., Chen, X., Garcelon, N., Neuraz, A., Knebelmann, B., Salomon, R. et al. Diagnosis support systems for rare diseases: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):94. 10.1186/s13023-020-01374-z PMC7164220
- [22] Arnold, I., Schwendener, N., Lombardo, P., Jackowski, C. y Zech, W.D. 3Tesla post-mortem MRI quantification of anatomical brain structures. *Forensic Sci Int.* 2021;327:110984. 10.1016/j.forsciint.2021.110984
- [23] Lu, H. Physiological MRI of the brain: Emerging techniques and clinical applications. *Neuroimage.* 2019;187:1-2. 10.1016/j.neuroimage.2018.08.047
- [24] Yousaf, T., Dervenoulas, G. y Politis, M. Advances in MRI Methodology. *Int Rev Neurobiol.* 2018;141:31-76. 10.1016/bs.irn.2018.08.008
- [25] Quince, C., Walker, A.W., Simpson, J.T., Loman, N.J. y Segata, N. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat Biotechnol.* 2017;35(9):833-44. 10.1038/nbt.3935
- [26] Nayfach, S. y Pollard, K.S. Toward Accurate and Quantitative Comparative Metagenomics. *Cell.* 2016;166(5):1103-16. 10.1016/j.cell.2016.08.007 PMC5080976
- [27] Luca, F., Kupfer, S.S., Knights, D., Khoruts, A. y Blekhman, R. Functional Genomics of Host-Microbiome Interactions in Humans. *Trends Genet.* 2018;34(1): 30-40. 10.1016/j.tig.2017.10.001 PMC5774629
- [28] Kashyap, P.C., Chia, N., Nelson, H., Segal, E. y Elinav, E. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1855-64. 10.1016/j.mayocp.2017.10.004 PMC5730337
- [29] Nayfach, S., Shi, Z.J., Seshadri, R., Pollard, K.S. y Kyrpides, N.C. New insights from uncultivated genomes of the global human gut microbiome. *Nature.* 2019;568(7753):505-10. 10.1038/s41586-019-1058-x PMC6784871
- [30] Cantón, R., De Lucas Ramos, P., García-Botella, A., García-Lledó, A., Hernández-Sampelayo, T., Gómez-Pavón, J. et al. Human intestinal microbiome: Role in health and disease. *Rev Esp Quimioter.* 2024. 10.37201/req/056.2024
- [31] Topol, E.J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56. 10.1038/s41591-018-0300-7
- [32] National Academy of Medicine; The Learning Health System Series; Whicher D, Ahmed M, Israni ST, et al., editors. Artificial Intelligence in Health Care: The Hope, the Hype, the Promise, the Peril. Washington (DC): National Academies Press (US); 2023 Aug 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605955/> doi: 10.17226/27111
- [33] Fundación Instituto Roche. Informes: Anticipando aplicaciones de la inteligencia artificial en medicina personalizada de precisión. Available at: https://www.institutoroche.es/recursos/publicaciones/214/Informes_Anticipado_APLICACIONES_DE_LA_INTELIGENCIA_ARTIFICIAL_EN_MEDICINA_PERSONALIZADA_DE_PRECISION 2023.
- [34] Johnson, K.B., Wei, W.Q., Weeraratne, D., Frisse, M.E., Misulis, K., Rhee, K. et al. Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clin Transl Sci.* 2021;14(1):86-93. 10.1111/cts.12884 PMC7877825
- [35] Subramanian, M., Wojtuszczy, A., Favre, L., Boughorbel, S., Shan, J., Letaief, K.B. et al. Precision medicine in the era of artificial intelligence: implications in chronic disease management. *J Transl Med.* 2020;18(1):472. 10.1186/s12967-020-02658-5 PMC7725219
- [36] Colombetti, G. y Russo, S. C. C. Genetic counseling in rare diseases: a field as broad as it is complex. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018; 1: 413.
- [37] Tomlinson, A.N., Skinner, D., Perry, D.L., Scollon, S.R., Roche, M.I. y Bernhardt, B.A. "Not Tied Up Neatly with a Bow": Professionals' Challenging Cases in Informed Consent for Genomic Sequencing. *J Genet Couns.* 2016;25(1):62-72. 10.1007/s10897-015-9842-8 PMC4621265
- [38] Delgado Rubio, A., Galán Gómez, E., Guillén Navarro, E., Lapunzina Badía, P.D., Penchaszadeh, V.B., Romeo Casabona, C.M. et al. Asesoramiento Genético en la práctica médica. DIGITAL. Editorial Médica Panamericana.; 2012. 528 p.

- [39] Singh, H. y Graber, M.L. Improving Diagnosis in Health Care--The Next Imperative for Patient Safety. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2493-5. 10.1056/NEJMp1512241
- [40] Fundación Instituto Roche. Los Datos En La Era de La Medicina Personalizada de Precisión. Disponible en: <https://www.institutoroche.es/observatorio/losdatos> 2018.
- [41] European Union. EC Regulation 141/2000 on Orphan Medicinal Products. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32000R0141>. 2000.
- [42] European Medicines Agency. Orphan medicines in the EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-orphan-medicines-eu_en.pdf. Consultado en 2024.
- [43] Blázquez Pérez, A., Gómez González, B. y Luque Moruno, J. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Guía rápida para investigadores: Desarrollo de medicamentos huérfanos para enfermedades raras. Disponible en: <https://www.ciberer.es/media/810678/guia-medicamentos-huerfanos.pdf>. 2016.
- [44] FEDER. Cuadernos de investigación. Medicamentos huérfanos. Available at: <https://www.enfermedades-raras.org/sites/default/files/2022-06/cuadERno%20MMHH.pdf>. 2021.
- [45] Jonker, A.H., O'Connor, D., Cavaller-Bellaubi, M., Fetro, C., Gogou, M., tHoen PAC et al. Drug repurposing for rare: progress and opportunities for the rare disease community. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1352803. 10.3389/fmed.2024.1352803 PMC10828010
- [46] Bouwman, L., Sepodes, B., Leufkens, H. y Torre, C. Trends in orphan medicinal products approvals in the European Union between 2010-2022. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):91. 10.1186/s13023-024-03095-z PMC10900541
- [47] CHMP. EMACfmpfhu. Guideline on clinical trials in small populations. Available at: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-06/guideline-clinical-trials-small-populations-ema.pdf>. 2006.
- [48] Fehm, T., Boehme, P., Modak, N., Talwar, V. y Kinscher, K. The clinical supply of cell and gene therapy drugs: Challenges ahead. *Drug Discov Today.* 2023;28(2):103421. 10.1016/j.drudis.2022.103421
- [49] Kerpel-Fronius, S., Baroutsou, V., Becker, S., Carlesi, R., Colli, L., Franke-Bray, B. et al. Development and Use of Gene Therapy Orphan Drugs-Ethical Needs for a Broader Cooperation Between the Pharmaceutical Industry and Society. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:608249. 10.3389/fmed.2020.608249 PMC7785873
- [50] Ma, C.C., Wang, Z.L., Xu, T., He, Z.Y. y Wei, Y.Q. The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnol Adv.* 2020;40:107502. 10.1016/j.biotechadv.2019.107502
- [51] Grudeva-Popova, J.G. Cellular therapy-the possible future of regenerative medicine. *Folia Med (Plovdiv)*. 2005;47(3-4):5-10.
- [52] Horwitz, E.M. Stem cell plasticity: the growing potential of cellular therapy. *Arch Med Res.* 2003;34(6):600-6. 10.1016/j.arcmed.2003.09.006
- [53] European Medicines Agency. Advanced therapy medicinal products: Overview. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>.
- [54] Del Vecchio, F., Filareto, A., Spitalieri, P., Sangiuolo, F. y Novelli, G. Cellular genetic therapy. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2657-61. 10.1016/j.transproceed.2005.06.037
- [55] Sullenger, B.A. Targeted genetic repair: an emerging approach to genetic therapy. *J Clin Invest.* 2003;112(3):310-1. 10.1172/jci19419 PMC166306
- [56] Dunbar, C.E., High, K.A., Joung, J.K., Kohn, D.B., Ozawa, K. y Sadelain, M. Gene therapy comes of age. *Science.* 2018;359(6372). 10.1126/science.aan4672
- [57] Nabel, G.J. Genetic, cellular and immune approaches to disease therapy: past and future. *Nat Med.* 2004;10(2):135-41. 10.1038/nm990 PMC7095815
- [58] Naldini, L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature.* 2015;526(7573):351-60. 10.1038/nature15818
- [59] Maestro, S., Weber, N.D., Zabaleta, N., Aldabe, R. y González-Aseguinolaza, G. Novel vectors and approaches for gene therapy in liver diseases. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100300. 10.1016/j.jhepr.2021.100300 PMC8203845
- [60] Zabaleta, N., Torella, L., Weber, N.D. y González-Aseguinolaza, G. mRNA and gene editing: Late breaking therapies in liver diseases. *Hepatology.* 2022;76(3):869-87. 10.1002/hep.32441 PMC9546265 cofounder of Vivet Therapeutics.
- [61] Verma, A., Sharma, T. y Awasthi, A. CRISPR and Gene Editing: A Game-changer in Drug Development. *Curr Pharm Des.* 2024;30(15):1133-5. 10.2174/0113816128298080240328053845
- [62] Zybarth, D., Brandt, M., Mundlos, C. y Inhestern, L. [Consequences of a pandemic for people living with rare diseases and recommendations for maintaining healthcare and participation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2024;67(1):57-65. 10.1007/s00103-023-03810-4 PMC10776713